Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

KERNMESSUNGEN AN LYMPHOZYTEN DES HUNDES

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin

an der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

G ü n t e r S c h u l z e

Tierarzt aus Berlin

Berlin 1962

Journal-Nr. 376

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548014_0056

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

KERNMESSUNGEN AN LYMPHOZYTEN DES HUNDES

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
G ü n t e r S c h u l z e
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1962
Journal-Nr. 376

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. L. Felix Müller

Referent: Priv. Doz. Dr. H. Niepage

Korreferent: Prof. Dr. G. Schützler

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 6. 1962

Tag der Promotion: 21. 6. 1962

M E I N E M V A T E R

G E W I D M E T

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung

II Literaturübersicht
1. Die Morphologie der Lymphozyten
2. Die Entstehung der Lymphozyten
3. Die Funktion der Lymphozyten
4. Die Häufigkeit der Lymphozyten
5. Die Lebensdauer der Lymphozyten
6. Kernmessungen an Lymphozyten

III Eigene Untersuchungen
1. Das Material
2. Das Meßverfahren
3. Die Berechnung
4. Die Häufigkeitsverteilungen der Kernvolumina
   a) Mittelwertsdifferenzen beim gleichen Hund
   b) Mittelwertsdifferenzen bei verschiedenen Hunden
   c) Vergleich der Lymphozytenkerngröße mit anderen hämatologischen Befunden
5. Die Gesamtverteilung

IV Zusammenfassung

I

Von den Leukozyten des Blutes sind die Lymphozyten die morphologisch am wenigsten differenzierte Zellart. Während die Granulozyten durch ihre sich spezifisch anfärbenden Körnchen als basophile, eosinophile oder neutrophile Zellen gekennzeichnet sind und Monozyten an der Polymorphie des Kernes, der Plasmafärbung und anderen Merkmalen erkannt werden können, ist für die Lymphozyten das Fehlen besonderer Merkmale das wesentliche morphologische Kennzeichen. Über die Entstehung der Lymphozyten sind die Meinungen noch geteilt. Das gleiche gilt für ihre Funktion und die klinische Bedeutung ihrer Häufigkeit im Differentialblutbild.

Mir war die Aufgabe gestellt, an Lymphozyten des Hundes Kernmessungen durchzuführen. Das Ziel war dabei, Unterlagen über die Größe der Lymphozytenkerne des normalen Hundes zu gewinnen. Die Kenntnis der normalen Kerngrößen ist für die cytologische Differentialdiagnose wesentlich, besonders im Hinblick auf Leukosen, bei denen manchmal lymphozytenähnliche Zellen im Blute gefunden werden, deren Abgrenzung von normalen Lymphozyten Schwierigkeiten bereiten kann.

Die Auswertung des von normalen Hunden gewonnenen Materials ergab bereits bei den regulär vorkommenden Lymphozyten bemerkenswerte Unterschiede in den Kerngrößen, über die nachfolgend berichtet wird.

II

Die Literatur über die Lymphozyten ist namentlich durch Untersuchungen in jüngerer Zeit so umfangreich geworden, daß sie von einem einzelnen kaum noch zu übersehen ist [(Braunsteiner (1959, 5); Heilmeyer und Hittmair (1957, 17); Lennert (1961, 30); Leiber (1961, 28)].

Literaturangaben über Messungen an Lymphozyten sind, soweit sie mir zugänglich waren, anhand der Originalarbeiten berücksichtigt worden. Angaben, die weniger enge Beziehungen zum Thema der Arbeit haben, wurden vorwiegend Handbüchern und Monographien entnommen.

1. Die Lymphozyten sind die kleinsten Leukozyten des Differentialblutbildes. Für die Lymphozyten des Menschen (gesamte Zelle) wird ein Durchmesser von 6 - 16 µ (Braunsteiner 1959); 6 - 14 µ (Albritton, 1955, 1) bzw. 9 - 12 µ (Undritz 1952) angegeben. Im nach Pappenheim (1919, 39) gefärbten Blutausstrich erscheint der K e r n der Lymphozyten in der Regel rundlich (kreisrund bis oval), auch Eindellungen kommen vor. Das Chromatingerüst des Kernes ist grobschollig, undeutlich strukturiert und läßt wenig Einzelheiten erkennen. Auch wenn Zellen einen Nukleolus besitzen, so ist er gewöhnlich durch das Chromatin verdeckt. Erst wenn der Kern beim Ausstreichen etwas gedrückt wurde, kann ein Nukleolus sichtbar werden. Nach Braunsteiner (1959, 5) hat der Lymphozytenkern einen Durchmesser von etwa 4/5 des Durchmessers der Gesamtzelle. Der P l a s m a saum

des Lymphozyten ist demnach im allgemeinen nur schmal. Das Protoplasma färbt sich bei Pappenheimfärbung hellblau bis tiefblau an. Gelegentlich kommen sogenannte Azurgranula im Lymphozytenplasma vor. Das sind kleine, sich dunkelrötlich anfärbende Körnchen, die in einem hellen Hof gelegen sind.

Für die Bewertung der Lymphozytengröße im Blutausstrich ist zu berücksichtigen, daß die Präparation nicht ohne Einfluß auf das Erscheinungsbild der Zellen ist. Takeda und Nakai (1951, 42) fanden für Lymphozytenkerne in dünnen Stellen des Ausstriches 9,26 µ, in dicken Stellen 5,82 µ als mittleren Durchmesser. Im supravital gefärbten Präparat betrug der Durchmesser im Mittel 7,84 µ. Der Grund für dies Verhalten dürfte im wesentlichen darin zu sehen sein, daß während der späteren Trocknung in dichteren Partien eines Ausstriches die Zellen hier noch Gelegenheit haben, sich kugelig zusammenzuziehen, während sie in den vergleichsweise flachen Randzonen ausgebreitet am Glas haften (Niepage, 1961, 37). Dies wirkt sich jedoch auf die Darstellung des Plasmas stärker aus als auf die Kerngröße. Für die Messung ist es jedoch wichtig, vergleichbare Stellen in Bezug auf die Dichte des Präparates zu verwenden. Auch dort sind aber beträchtliche Unterschiede der Kerngrößen offensichtlich.
Die unterschiedliche Größe der Lymphozyten im Blut läßt es möglich scheinen, daß auch unreife Formen, zumindest unter bestimmten Bedingungen im Blut auftreten können. Insofern muß hier auch kurz auf die Abstammung der Lymphozyten eingegangen werden.

2. Die Lymphozyten werden in den lymphatischen Organen des Organismus gebildet, so vor allem in Lymphknoten und in der Milz. Im Gegensatz zu den Erythrozyten und Granulozyten ist die cytologische Entwicklungsreihe der Lymphozyten noch nicht endgültig geklärt. Eine Übersicht über die zur Zeit herrschenden Meinungen gibt Grundmann (1958, 14). Danach sieht ein Teil der Autoren [Heilmeyer und Begemann (1957, 16), Herzog (1957, 18), Hansen (1958, 15) u.a.] im Lymphozyten eine endgültig differenzierte Zelle. Andere Verfasser sind - wie zuerst Maximow (1923, 32) - der Ansicht, daß der Lymphozyt die pluripotente Ausgangsform aller Mesenchymzellen darstellt [Aleksandrowicz (1952, 1957, 2 u. 3), Downey (1955, 9)]. Eine weitere Gruppe von Forschern nimmt an, daß die Lymphozyten keinen einheitlichen Zelltyp darstellen, so Sternberg (1913, 41), Aschoff (1926, 4), Hu und Ch'in (1934, 20), Itelson (1952, 21), Herzog (1957, 18), Ehrich (1956, 11) u.a.

Meist wird die Entwicklungsreihe der Lymphozyten wie folgt angegeben: Die eigentliche Stammform ist der Lymphoblast. Er wird von der undifferenzierten Reticulumzelle abgeleitet und gilt als die früheste in Richtung auf den Lymphozyten determinierte Zelle. Lymphoblastenkerne haben einen Durchmesser von 12 bis 14 µ (Undritz, 1952, 43), ein lockeres Chromatinnetz und in der Regel eine, seltener zwei Nukleolen. Aus ihnen entstehen durch Mitose Formen, die als Prolymphozyten bezeichnet werden und den Übergang zu den reifen Lymphozyten bilden. Dabei nimmt die Größe der Zellen zu den reiferen Formen

hin ab. Manche Autoren lehnen jedoch eine derart determinierte Entwicklungsreihe ab. So z. B. Masshoff und Frosch (1958, 31) auf Grund von Untersuchungen reaktiver Lymphknotenprozesse. Sie sehen in der großen Reticulumzelle eine Stammzelle, aus der im Verlaufe akzidenteller Cytopoese über kleine Reticulumzellen große und kleine Lymphozyten sowie Plasmazellen entstehen können.

3. Die Rolle des Lymphknotens als Filterorgan ist lange bekannt. Ebenso die Tatsache, daß um entzündliche Herde in einem bestimmten Stadium der Reparation ein Lymphozytenwall entsteht. Neuere Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß es sich bei diesen Zellen um ausgewanderte Blutlymphozyten handelt (Literatur s. b. Braunsteiner). Den Lymphozyten kommt offenbar eine wesentliche Bedeutung bei bestimmten allergischen Phänomenen zu (Allergie vom verzögerten Typ). Schon Landsteiner und Chase (1942, 26) wiesen für die Hautsensibilität gegenüber Tuberkulin nach, daß sie auf negativ reagierende Versuchspersonen nur durch Z e l l e n übertragbar war. Weitere Untersuchungen zeigten, daß es sich hierbei um Lymphozyten handelte (Lawrence, 1955, 1956, 27; Wesslen, 1952, 46). Sie sind nach Braunsteiner die Träger der zellständigen Abwehr. Die plasmatischen Antikörper werden dagegen von den Plasmazellen, die sich ihrerseits von Lymphozyten ableiten, gebildet.

Bei der Beurteilung des Differentialblutbildes wurde vielfach eine Unterscheidung zwischen großen und kleinen

Lymphozyten vorgenommen, von Naegeli aber als klinisch bedeutungslos abgelehnt. Die Feststellung von Klima (23) u.a., daß bei manchen Krankheitsprozessen eine Vermehrung von großen Lymphozyten im Blut zu beobachten ist, wurde der Anlaß zu Untersuchungen von Braunsteiner und Sailer (1959, 7). Sie fanden eine Vermehrung der großen Formen bei Arthritis, während die bei Arthrose auftretenden Lymphozyten von geringerer Größe waren. Dabei betraf die Größenzunahme der Lymphozyten vor allem das Protoplasma. In beiden Fällen war eine Vermehrung der Lymphozyten namentlich in der Heilphase festzustellen. Braunsteiner und Sailer (1959, 6) sahen nach Verabreichung von Nikotinsäure ebenfalls ein unterschiedliches Verhalten der großen und kleinen Lymphozyten im Blut. Die großen Lymphozyten nahmen zu, während die kleinen Lymphozyten weniger wurden. Der Höhepunkt der Reaktion war nach 15 bis 30 Minuten festzustellen. So neigt man heute wieder mehr dazu, der Größe der im Blut auftretenden Lymphozyten Bedeutung beizumessen.

4. Die Häufigkeit der Lymphozyten im Blut zeigt große Schwankungen. Für das Blut des gesunden Menschen gibt Undritz (1952, 43) 20 bis 45 % Lymphozyten, bzw. 1400 bis 3550 Lymphozyten pro mm^3 an. In der Humanmedizin sind eine Reihe von Krankheiten bekannt, bei denen eine Vermehrung der Lymphozyten als Regel beobachtet wird. Dazu gehören: Keuchhusten, infektiöse Lymphozytose, lymphatisches Drüsenfieber (Morbus-Pfeiffer), Makroglobulinämie. Hochgradige Vermehrung kommt bei lymphatischer Leukämie vor, kann in aleukämischen Fällen

aber fehlen. Eine Verminderung der Lymphozyten wird beobachtet bei myeloischer Leukämie und Tuberkulose des lymphatischen Systems des Menschen. Durch Verabreichung von Oxysteroiden oder ACTH kann die Lymphozytenzahl markant gesenkt werden. Milz und Lymphknoten atrophieren. Analoge Veränderungen können bei sog. "Stress" auftreten; allerdings geht dabei der Corticoid-Lymphocytopenie eine kurze Lymphocytose voraus (Hoff, 1957, 19).

Durch Einlegen einer Kanüle in den Ductus thoracicus stellte Yoffey (1955, 48) beim Meerschweinchen fest, daß normalerweise innerhalb von 24 Stunden etwa 400 x 10^6 Lymphozyten ins Blut gelangen. Demgegenüber beträgt die gesamte Lymphozytenzahl im Blut hier nur 100 x 10^6. Bei der Ratte beträgt der Ausstoß aus dem Ductus thoracicus sogar das zwanzigfache der Anzahl der Blutlymphozyten. Nach Braunsteiner, Höfer und Sailer (1961, 8) könnten diesem Untersuchungsbefund theoretisch verschiedene Ursachen zugrundeliegen: Entweder eine sehr kurze Lebensdauer der Lymphozyten. Sie müßte bei der Ratte nur etwa 1 Stunde betragen. Das ist mit Sicherheit nicht der Fall, wie Isotopenversuche gezeigt haben (s.u.). Eine andere Möglichkeit zur Erklärung wäre die Annahme eines geschlossenen Kreislaufes der Lymphozyten. Die Lymphozyten müßten über den Blutweg wieder in die Lymphknoten und dann von neuem in die efferenten Lymphbahnen gelangen. Einen Hinweis auf diese Möglichkeit bietet der Befund, daß bei langdauernder Kanülierung des Ductus thoracicus schließlich ein Ab-

fall der Blutlymphozytenzahl erfolgt. Nach Wiederinfusion von Lymphozyten kann dieser Abfall ausgeglichen werden. Eine dritte Möglichkeit wäre schließlich darin zu sehen, daß eine Umwandlung von Lymphozyten in andere Zellen stattfindet. Braunsteiner, Höfer und Sailer konnten zeigen, daß ein durch Strahlung verödetes Knochenmark aus der Milz, die vor der Bestrahlung geschützt wurde, durch lymphozytenähnliche Zellen von neuem besiedelt werden kann. Dabei dienen die aus der Milz stammenden Zellen als Stammzellen für die Regeneration des Organes.

5. Was das Lebensalter der Lymphozyten betrifft, so konnte Ottensen (1954, 38) nachweisen, daß die Lymphozyten sich in zwei Gruppen einteilen lassen. Eine Gruppe von 11 bis 22 % der Lymphozyten hatte in seinen Versuchen eine Lebensdauer von 3 bis 4 Tagen, die zweite Gruppe hatte ein Durchschnittsalter von 100 bis 200 Tagen. Auch Fichtelius (12) stellte bei Bestimmung des Lymphozytenalters mit radioaktivem Phosphor fest, daß 2 verschiedene Gruppen vorhanden waren. Die erste hatte ein Alter von 4 bis 5 Tagen, die zweite ein Alter von 15 Tagen.

6. Kernmessungen an Lymphozyten von Menschen und Versuchstieren sind mehrfach ausgeführt worden. Ausgangspunkt dafür war die Arbeit von Jacobj (1925, 22), der für verschiedene Arten von Körperzellen feste Relationen der Kernvolumina fand. Danach geht das Zellwachstum mit einer Verdoppelung des Kernvolumens einher, Zellteilung

führt zu einer Halbierung des Kernvolumens. Jacobj fand demzufolge bei der Messung einer Zellart besonders häufig Kernvolumina, die im Verhältnis 2 : 1 : 1/2 : 1/4 usw. zueinander standen (Maxima der Häufigkeitsverteilung).

Spätere Untersucher haben diesen Befund an verschiedenartigem Zellmaterial bestätigen können. Kernmessungen an Lymphozyten wurden zuerst namentlich von dem Arbeitskreis um Ehrich durchgeführt. Vorbeck (1935, 44) fand in Keimzentren des lymphatischen Gewebes 3 Kernklassen, die sich im Volumen wie 4 : 2 : 1 verhielten. Im lymphoiden Gewebe war dagegen eine kleinere Zellart vorherrschend, die nicht der Kernrelation folgte. Vf. nimmt an, daß sie durch Schrumpfung entstand. Schwermer (1935, 40) fand in soliden und in Pseudosekundärknötchen des lymphatischen wie des lymphoiden Gewebes ein Vorherrschen der kleinen geschrumpften Lymphozyten. Mondry (1937, 34) kam zu ähnlichen Ergebnissen. In den Keimzentren von Tonsillen und von Lymphknoten wurden von ihr 3 Kernklassen gefunden. Hier fehlten die kleinen Lymphozyten, die im lymphoiden Gewebe, in soliden und Pseudosekundärknötchen vorherrschten. Auch die Untersuchungen von Krause (1935, 25) brachten ähnliche Befunde. In jüngerer Zeit führten Lennert und Remmele (1958, 29) an Lymphknotenzellen des Menschen Kernmessungen aus. Sie konnten 6 verschiedene Kernklassen bestimmen: basophile Stammzellen (K 4), große Germinoblasten (K 2), mittlere Germinoblasten (K 1), kleine Germinoblasten (K 1/2), junge Lymphozyten (K 1/4), alte

Lymphozyten (K 1/8). Die Verfasser vermuten, daß den basophilen Keimzentrumszellen (basophile Stammzellen, Germinoblasten) vielleicht ausschließlich zellbildende Funktion zukommt.

Die genannten Autoren verwendeten Material von Menschen.

Freerksen (1933, 13) fand beim Kaninchen in Thymus, Lymphknoten und Milz vier Kernklassen im Volumenverhältnis 8 : 4 : 2 : 1, beim Meerschweinchen nur drei; es fehlte die niedrigste Klasse. Im Blutbild konnte er beim Kaninchen drei, beim Meerschweinchen zwei Kernklassen nachweisen. Durch neuere Untersuchungen von Grundmann (1958, 14) an Lymphozyten der Ratte wurde erkannt, daß Sinus- und Follikellymphozyten zu unterscheiden sind. Kernmessungen an Lymphozyten des Rindes im Blutausstrich führten von Mickwitz und Niepage (1959, 33) durch. Sie berücksichtigten den jeweils größten Kerndurchmesser, stellten jedoch keine Volumenberechnung an. Die Autoren fanden eine zweigipfelige Häufigkeitsverteilung und mit zunehmender Anzahl von Lymphozyten im Blut vermehrt größere Kerndurchmesser.

Zusammenfassend ist für unsere Fragestellung dieser Literaturübersicht zu entnehmen:

1. Die Zahl und die Größe der im Blut vorkommenden Lymphozyten kann in weiten Grenzen schwanken.
2. Schwankungen werden im Zusammenhang mit Krankheiten beobachtet. Auch durch experimentelles Hervorrufen eines Stress lassen sich derartige Veränderungen erzeugen.

3. Kernmessungen an Lymphozyten ergeben die Gültigkeit der Jakobjschen Kernvolumen-Relationen.

4. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß die Blutlymphozyten in Bezug auf ihre Größe, auf ihr Lebensalter und z. T. auch auf ihre Reaktionsweise aus zwei verschiedenen Gruppen bestehen.

II.

1. Die Präparate, die zur Kernmessung verwendet wurden, stammen von Versuchshunden des Instituts für Veterinär-Pharmakologie, die als Carotis- und Vagusschlingen-Hunde Verwendung fanden. Die Tiere waren zur Zeit der Probenentnahmen nicht im Versuch, waren in gutem Futterzustand und erschienen klinisch gesund. Die Hunde im einzelnen:

   1. Dina (D), Schäferhund-Rottweiler-Bastard, weiblich, über 4 Jahre alt, 25 kg
   2. Moppel (M), Schäferhund-Bastard, männlich, ca. 5 Jahre, 15 kg
   3. Senta (S), Schäferhund, weibl., 6 Jahre, 22 kg
   4. Blondi (Bi), Schäferhund-Bastard, weibl., 9 Jahre, 21 kg
   5. Heidi (H), Schäferhund-Bastard, weibl., ca. 4 Jahre, 14 kg
   6. Bella (Ba), Schäferhund-Bastard, weibl., 8 Jahre, 31 kg

   Zur Ausmessung der Zellkerne dienten Ausstriche der Mittelschicht des Hämatokrit nach Wintrobe (1930, 47), der aus Heparinblut gewonnen war (Niepage, 1961, 35). Diese Schicht besteht neben spezifisch leichten Erythrozyten aus Leukozyten und Thrombozyten. Der Vorteil gegenüber gewöhnlichen Blutausstrichen besteht in der Anreicherung der Lymphozyten, wodurch das Aufsuchen

der Zellen erleichtert ist.

Von den Hunden Bi und M wurden je 8 Präparate aus einem Zeitraum von 7 1/2 Monaten (Bi) bzw. 5 Monaten (M) ausgewählt, um beim einzelnen Hund über einen längeren Zeitraum hinweg die Variation der Lymphozytenkerngrößen beurteilen zu können.

Bei den Hunden Ba (2 Präparate), H (3 Präparate) und S (4 Präparate), wurden aufeinanderfolgende Staten danach ausgewählt, daß in diesen Perioden deutliche Schwankungen in der Lymphozytenhäufigkeit bestanden. Von dem Hund D wurde 1 Präparat ausgemessen. Insgesamt kamen 26 Präparate zur Untersuchung. Außer den Präparaten lagen von jedem Hund auch die Daten des hämatologischen Status einschließlich Sternalpunktat des gleichen Tages vor. Dadurch konnten auch diese Werte in die Auswertung einbezogen werden.

2. Zur Durchführung der Messungen fand ein Okular- Schraubenmikrometer der Firma Carl Zeiss Oberkochem Verwendung (Brennweite f = 31,3 nm, Sehfeldzahl 16, Pupillenabstand 11 mm, Bildwinkel 29°). Durch Drehung einer seitlich an dem Schraubenmikrometer befindlichen Meßtrommel läßt sich ein im Gesichtsfeld erkennbares Fadenkreuz in einer Richtung bewegen. Das Ausmaß der Verschiebung kann an der Trommel, die in 100 Teilstriche unterteilt ist, abgelesen werden. Bei Okular 8 und 100-fachem Objektiv (Ölimmersion) entspricht die Drehung der Trommel um 1 Teilstrich einer Fortbewegung des Fadenkreuzes über eine Strecke von 0,1 /u in der Bildebene.

Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, ist es - wie erwähnt - notwendig, nur solche Zellkerne zu messen, die sich an annähernd gleichartigen Stellen im Präparat befinden. Die Randzonen und das Ende der Ausstriche wurden bevorzugt, weil die Präparate hier am dünnsten sind, d.h. die Zellen flach ausgebreitet liegen.

Es wurden in geeigneten Gesichtsfeldern sämtliche Zellkerne gemessen, die nicht zu Zellen der granulozytären oder erythropoetischen Zellreihen gehörten und eine runde oder annähernd runde Form aufwiesen. Plasmafärbung und Chromatinstruktur wurden nicht berücksichtigt. Etwaige Monozyten mit rundlichen Kernen, die allerdings bei Hunden selten sind, wurden ebenso gemessen wie sog Reizformen. Stark deformierte oder zerstörte Kernformen wurden jedoch ausgelassen.

Das Meßverfahren wurde wie folgt durchgeführt:

Zunächst wurde der größte Durchmesser eines Zellkernes durch Verschieben des Fadenkreuzes mittels Drehung der Meßtrommel festgestellt. Durch Drehung des Objekt-Tisches um 90^{o} wurde danach der größte senkrecht dazu stehende Durchmesser bestimmt. Von jedem Präparat wurden auf diese Weise an 100 Zellkernen je 2 Durchmesser gemessen. Die Meßergebnisse wurden tabelliert.

3. Aus den beiden Durchmessern eines Zellkernes wurde ein annäherndes Kernvolumen als Rotationsellipsoid berechnet. Dabei wurde Rotation um die kleinere Achse angenommen, weil eine derartige Rotation unter den mechanischen

Bedingungen des Ausstreichens die Regel sein dürfte.

Die Formel des Volumens eines Rotationsellipsoides läßt sich für unseren Fall wie folgt umformen:

$$V = 4/3 \cdot \pi \cdot (d/2)^2 \cdot D/2 = 0{,}524\ d^2 \cdot D$$

V = Volumen

d = kleiner Durchmesser

D = großer Durchmesser des Zellkernes

Für jedes Präparat wurde der Mittelwert und die Streuung berechnet. Formeln:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} xi \ ; \qquad s = \sqrt{\frac{\sum (xi - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum (xi - \bar{x})^2}{n(n - 1)}}$$

s = Streuung

xi = Einzelwert

$\bar{x}$ = Mittelwert

n = Anzahl der xi

Weiter wurde für jedes Präparat die Häufigkeitsverteilung der Kernvolumina gezeichnet. Die Gesamtverteilung aller gemessenen Werte wurde ebenfalls durch eine grafische Darstellung veranschaulicht und bildete die Grundlage für eine genauere Analyse.

Als Klasseneinteilung wurden 20 $/u^3$ gewählt. Da es mit dem benutzten Gerät möglich ist, auf 0,1 $/u$ genau zu messen (Drehung der Meßtrommel um einen Teilstrich), sind in unserem Meßbereich Volumensunterschiede zwischen 1 $/u^3$ (bei kleinen Zellen) und 7 $/u^3$ (bei großen Zellen)

zu erfassen. Durch Klassengrößen von 20 μ^3 können also "künstliche" Schwankungen der Häufigkeitsverteilungen nicht erzeugt werden. Dagegen werden durch diese Wahl der Klassengrößen unerhebliche Schwankungen in der Verteilung ausgeglichen.

4. In Tabelle 1 sind die berechneten Zellvolumina, geordnet nach Klassen zu je 20 μ^3, für jedes Präparat angegeben. Das Durchschnittsvolumen von je 100 gemessenen Zellkernen eines Präparates ist in der letzten Spalte aufgeführt. Die Häufigkeit der einzelnen Volumenklassen, summiert aus allen Präparaten, gibt die unterste Zeile an.

Tabelle 1

	u^3	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320	340	360	380	400	420	440	460	480	500	520	540	560	580	600	620	640	660	680	700	720	740	760		$\bar{x}$
D	29.1.	0	0	0	1	18	19	25	15	7	7	3	3	2																											146,2
M	5.11.	0	2	3	14	17	17	12	6	9	9	6	0	2	0	1	1	0	0	0	0	1																			140,6
	25.11.	0	0	8	25	22	20	13	5	3	0	1	2	0	0	1																									112,4
	9.12.	0	1	15	32	18	11	9	6	3	1	1	1	0	1	1																									106,2
	6.1.	0	3	27	43	13	10	1	0	1	1	0	1																												84,2
	27.1.	0	5	30	24	12	9	7	3	1	2	1	3	0	1	0	1																								98,2
	10.2.	0	0	0	2	4	8	13	13	9	12	9	7	6	6	3	1	0	3	2	2																				202,0
	5.3.	0	0	0	0	0	3	7	14	16	8	14	9	6	6	2	1	3	5	3	1	0	1	0	0	1															227,6
	9.4.	0	0	0	0	1	3	11	22	11	20	10	7	1	4	5	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1															202,2
S	3.2.	0	0	0	0	5	10	18	18	17	12	10	3	2	2	3																									174,6
	26.2.	0	0	0	1	0	4	6	12	16	14	8	6	5	5	3	5	2	1	2	3	2	1	1	3																235,8
	7.7.	0	0	3	5	16	20	19	15	9	3	6	2	1	0	0	1																								142,4
	26.7.	0	0	1	7	17	25	19	16	10	3	1	0	0	0	0	1																								136,8
Bi	16.7.	0	0	0	2	10	10	18	18	9	8	7	6	4	5	1	2																								173,4
	3.9.	0	0	0	0	1	2	5	7	10	6	11	8	4	1	6	2	4	4	3	4	5	3	3	0	0	1	4	1	2	0	0	1	0	1	0	1				300,4
	15.9.	0	0	0	0	0	0	2	2	5	7	14	8	12	14	15	11	6	1	0	2	1																			265,8
	29.9.	0	0	1	4	12	12	15	13	11	7	9	6	3	1	2	1	3																							170,0
	13.10.	0	0	0	2	5	7	18	16	13	12	10	4	3	1	1	2	1	2	1	1	0	0	1																	187,8
	29.10.	0	0	0	1	4	12	17	15	19	9	12	2	5	2	1	0	1																							175,4
	1.2.	0	0	6	20	27	28	8	6	4	1																														110,2
	2.3.	0	0	0	6	2	16	9	9	6	7	12	7	7	5	3	0	2	2	2	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		211,10
H	14.4.	0	0	0	2	4	1	5	14	7	7	8	3	13	1	7	6	2	3	4	6	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		257,8
	11.6.	0	0	0	2	2	10	17	7	12	15	5	9	1	5	4	0	2	2	1	1	3	0	0	0	0	0	2													208,6
	17.9.	0	0	0	0	0	1	8	8	9	20	11	10	11	5	9	3	4	1																						226,0
Ba	6.1.	0	0	0	0	0	0	0	2	3	13	12	13	13	11	10	7	5	4	3	4																				268,0
	14.7.	0	0	0	0	0	3	8	15	16	9	7	9	8	4	4	3	2	2	1	2	0	2	0	0	0	1	2	1	0	1										238,4
	Σ	0	12	94	193	210	261	290	277	236	213	188	129	109	80	82	50	37	30	22	27	13	9	7	5	3	3	10	2	2	1	0	1	0	1	0	1	0	2	2600	184,3

Abb. 1 a und b zeigen die dazugehörigen Einzelverteilungen. Auf der Abszisse ist das Volumen in steigenden Werten angegeben. Für die Ordinaten, die aus Raumgründen nicht für jedes Häufigkeitsdiagramm einzeln dargestellt werden konnten, gilt die in der Mitte angegebene 5 %-Marke. Sofern für einzelne Hunde mehrere Präparate untersucht wurden, sind sie unter Angabe des Datums in zeitlicher Reihenfolge von unten nach oben zur Darstellung gebracht.

Zu jedem Diagramm ist auf der rechten Seite die Prozentzahl der Lymphozyten im Differentialblutbild und hinter dem Schrägstrich die absolute Lymphozytenzahl pro mm^3 Blut, berechnet aus Differential-Blutbild und Leukozytenzahl, angegeben.

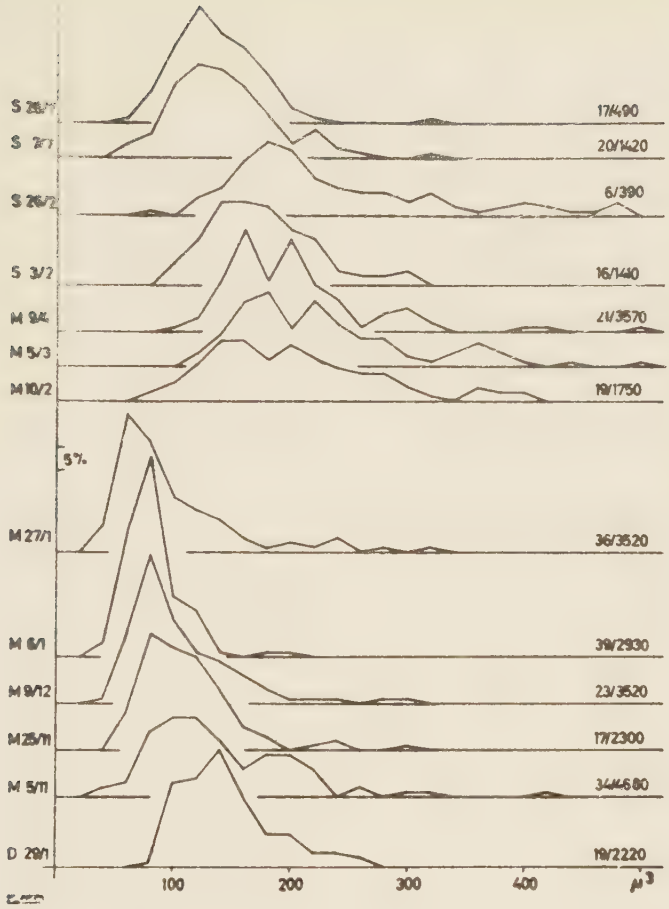

Abb. 1 a: Häufigkeitsverteilungen der Lymphozytenkernvolumina bei den einzelnen Präparaten.

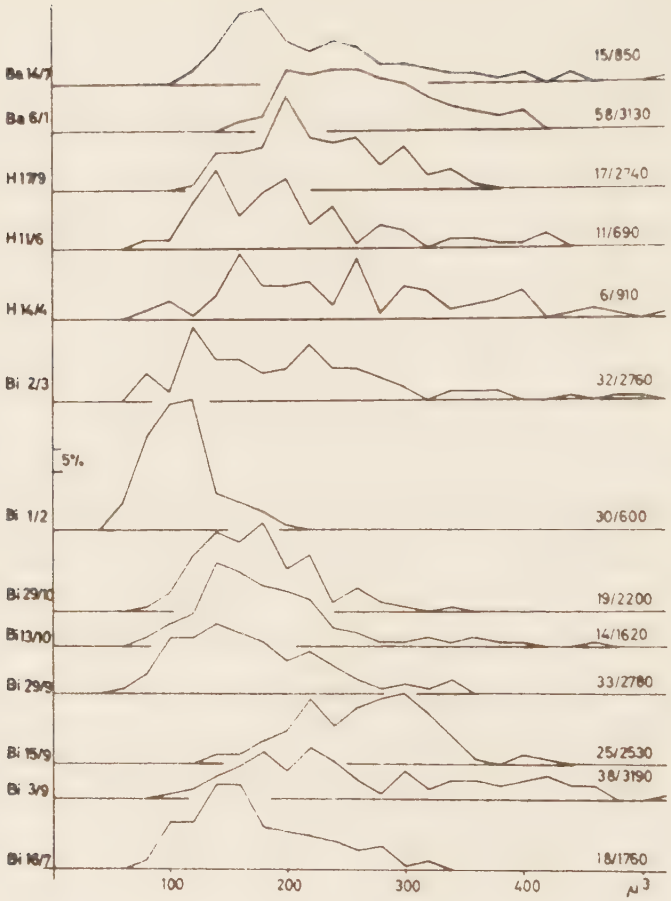

Abb. 1 b: Häufigkeitsverteilungen der Lymphozytenkernvolumina bei den einzelnen Präparaten.

Die Übersicht weist mehr oder weniger deutliche Verteilungsunterschiede auf. Auffällig ist z. B. die relative Übereinstimmung der Kernvolumensverteilungen bei M in den Präparaten vom 5.11. - 27.1., denen dann vom 10.2. bis 9.4. drei untereinander ähnliche, aber von den vorigen völlig verschiedene Verteilungen folgen. Ein derartiger Verteilungsunterschied läßt sich statistisch sichern, besonders, wenn man die ähnlichen Verteilungen zu Gruppen zusammenfaßt. Für weniger deutlich verschiedene Verteilungen sind Unterschiede über den χ^2-Test in der Regel nicht zu sichern, da jeder Verteilung nur 100 Volumenbestimmungen zugrunde liegen.

Aus diesem Grunde wurden die Meßergebnisse der einzelnen Präparate nur über Mittelwerte und Streuungen verglichen (t-Test).

a) Dabei ergaben sich folgende signifikante Mittelwertsdifferenzen zeitlich aufeinanderfolgender Präparate des gleichen Hundes:

M	27. 1.	/	10. 2.
S	3. 2.	/	26. 2. - 7. 7.
Bi	16. 7.	/	3. 9.
	15. 9.	/	29. 9.
	29. 10.	/	1. 2. - 2. 3.

Demnach können die Lymphozytenkerne im Blute eines klinisch gesund erscheinenden Hundes im Laufe der Zeit eine signifikant unterschiedliche Durchschnittsgröße haben. Die geringste dabei festgestellte Zeitdifferenz betrug 14 Tage.

b) Die Gesamtmittelwerte der einzelnen Hunde wurden ebenfalls auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Das Ergebnis ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2:

Bi	S	H	Ba	D	
+	-	+	+	-	M
	+	+	+	+	Bi
		+	+	+	S
			-	+	H
				+	Ba

+=signifikante Mittelwertsdifferenzen (mindestens $p < 0{,}03$)

-=keine signifikanten Mittelwertsdifferenzen

Durchschnittlich kleine Lymphozyten hatten:

D 146,2 /u^3
M 157,9 /u^3
S 171,9 /u^3

$\bar{x}_A = 161{,}3$ /u^3

durchschnittlich große Lymphozyten hatten:

Bi 199,2 /u^3
H 230,8 /u^3
Ba 253,2 /u^3

$\bar{x}_B = 214{,}8$ /u^3

c) Um zu prüfen, ob sich die Gruppe der Hunde mit durchschnittlich kleinen Lymphozyten (A) von der Gruppe der Hunde mit durchschnittlich großen Lymphozyten (B) auch in anderer Hinsicht unterschied, wurden einige dazugehörige hämatologische Daten am Mittelwert verglichen.

Aus den vorliegenden Werten wurden solche ausgewählt, denen als Repräsentanten verschiedener Zellsysteme

u. U. Bedeutung beigemessen werden kann (Niepage, 1961, 36).

Für die Beurteilung des Erythrozytensystems wurde der Hämatokrit (Erythrozyten-Gesamtvolumen einer bestimmten Blutmenge), die Prozentzahl der Erythrozyten-Vorstufen im Knochenmark und der prozentuale Anteil der Proerythroblasten und Makroblasten an den Erythrozytenvorstufen im Knochenmark verwertet.

Für das Neutrophilensystem wurde die Prozentzahl der Neutrophilen im Differential-Blutbild berücksichtigt, sowie die absolute Zahl der Neutrophilen im mm^3 Blut, berechnet aus Differential-Blutbild und Kammerzählung.
Als repräsentativ für die Neutrophilen im Knochenmark fand der Prozentsatz der Neutrophilen im Sternalmark Berücksichtigung und der Anteil früher Formen (Myeloblasten und neutrophile Promyelozyten) in Prozent der Knochenmarksneutrophilen.

Das Eosinophilensystem wurde wie das Neutrophilensystem anhand des Prozentsatzes und der absoluten Zahl im Blut beurteilt. Außerdem wurde der Prozentsatz der Eosinophilen im Knochenmark vermerkt.

Die Zahl der Lymphozyten im Blut wurde entsprechend verwendet.

Das Reticulumzellsystem wurde an der Monozytenzahl im Blut und dem Anteil der Reticu-

lumzellen im Knochenmark beurteilt. Zum Knochenmark-Reticulum zählen dabei die Reticulumzellen im engeren Sinne, Lymphozyten, Monozyten, Freßzellen und Plasmazellen. Letztere wurden nach ihrem prozentualen Anteil am Knochenmark-Reticulum besonders verglichen. Den Vergleich der einzelnen Werte für die Gruppen

A Hunde mit durchschnittlich kleinen Kernvolumina

und

B Hunde mit durchschnittlich großen Kernvolumina

zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3

A	B	
161,3	214,8	Lymphozytenvolumen (μ^3)
52,8	47,0	Hämatokrit (Prozentzahl des Gesamt-Erythrozytenvolumens)
35,8	32,5	Prozentzahl der Erythrozytenvorstufen im Knochenmark
27,0	21,2	Proerythroblasten + Makroblasten in Prozent der Erythrozytenvorstufen im Knochenmark
56,9	55,7	Prozentzahl der Neutrophilen (Diff.Bild)
5,8	4,1	Absolute Anzahl der Neutrophilen in Tsd/µl Blut (berechnet aus Kammerzählung und Diff.Bild)
49,7	47,6	Neutrophile im Knochenmark (%)
3,4	6,0	Myeloblasten + neutrophile Promyelozyten in Prozent der Neutrophilen im Knochenmark
10,9	4,8	Prozentzahl der Eosinophilen (Diff.Bild)
1,2	0,4	Absolute Anzahl der Eosinophilen in Tsd/µl Blut
4,0	3,1	Eosinophile im Knochenmark (%)
22,3	19,6	Prozentzahl der Lymphozyten im Diff.Bild
2,5	2,3	Absolute Anzahl der Lymphozyten in Tsd/µ l Blut
12,4	16,5	Reticulum im Knochenmark (%)
10,5	13,1	Prozentzahl der Monozyten im Diff.Bild
1,0	1,3	Absolute Anzahl der Monozyten in Tsd/µ l Blut
5,7	7,8	Prozentzahl der Plasmazellen im Reticulum des Knochenmarks

Es ergaben sich signifikante Mittelwertsdifferenzen für

Hämatokrit	($p < 0{,}01$)
Eosinophile %	($p < 0{,}001$)
Eosinophile abs.	($p < 0{,}01$)
Reticulumzellen im Knochenmark	($p < 0{,}05$)

Demnach war in der Gruppe B der Hämatokrit überzufällig niedriger als in Gruppe A.
Da der Hämatokritwert 52,8 (Gruppe A) dem Normalwert entspricht, deutet der Hämatokritwert 47,0 auf eine Tendenz zur Anämie hin.

Aus den berücksichtigten Knochenmarkswerten des Erythrozytensystems ergeben sich keine signifikanten Differenzen. Das gleiche gilt für sämtliche hier verwendeten Werte des Neutrophilensystems.
Dagegen war ein signifikanter Unterschied bei den Eosinophilen-Zahlen im Blut festzustellen. Da der Normalwert bei 7 % bzw. bei 500 pro mm^3 liegt, muß der mittlere Eosinophilen-Wert der Gruppe A als Tendenz zur Eosinophilie gedeutet werden.

Bemerkenswert ist, daß die Lymphozytenzahl im Blut für die Gruppe A und B keinen Unterschied zeigt. Dagegen war der Anteil des Reticulum am Knochenmark bei der Gruppe B durchschnittlich höher als dem Normalwert (etwa 13 %) entspricht.

Braunsteiner und Sailer (1959, 7) fanden, wie schon früher Klima (1952, 23), bei chronisch-entzündlich-pathologischen Prozessen großkernige Lymphozyten häufiger als kleinkernige. Der hier erhobene Befund einer über-

zufälligen Vermehrung der großkernigen Zellen bei Blutstaten mit einer Tendenz zur Anämie, begleitet von einer durchschnittlichen Zunahme des Reticulum im Knochenmark würde, da ein derartiges Verhalten bei chronisch-entzündlich-pathologischen Prozessen zu erwarten ist, mit der Ansicht der zitierten Autoren in Einklang stehen.

Auf die Beziehung, die zwischen dem Lymphozytensystem und Allergie besteht (Allergie vom verzögerten Typ), wurde schon hingewiesen. Da auch Eosinophilie mit allergischen Vorgängen verbunden sein kann, so scheint es möglich, das Auftreten von überwiegend kleinzelligen Lymphozyten zugleich mit einer erhöhten Zahl Eosinophiler als Ausdruck einer Beziehung dieser Zellsysteme zueinander zu deuten.

Ein Vergleich der mittleren Lymphozytenkerngrößen von Hunden mit durchschnittlich kleinen und Hunden mit durchschnittlich großen Lymphozytenkernen im Blutausstrich mit dazugehörigen anderen hämatologischen Befunden zeigt demnach Differenzen, die mit Beobachtungen von anderer Seite in Einklang gebracht werden können. Wenn es sich bei den hier verwendeten Hunden auch um klinisch gesund erscheinende Tiere handelt, so schließt das nicht aus, daß ein Teil der Hunde mäßige Abweichungen von der Norm aufweist. Solche Veränderungen müssen das Allgemeinbefinden nicht trüben, können aber durch Laboratoriumsuntersuchungen aufgedeckt werden.

5. Die Darstellung der Gesamtverteilung zeigt Abb. 2. Da hier ein größeres Material (n = 2600) zu Grunde liegt, ist sie zuverlässiger als die Verteilungen, die für das einzelne Präparat (n = 100) gefunden wurden. Die Gesamtverteilung ist schief und hat ihr Maximum über der Klasse 121 bis 140 μ^3.

Abb. 2: Häufigkeitsverteilung des Gesamtmaterials.

Geht man davon aus, daß eine einheitliche Population bei Ausmessung zahlreicher Individuen Meßergebnisse liefert, die normal verteilt sind, so kann einer Verteilung, die mit Sicherheit von einer Normalverteilung verschieden ist, nicht eine einheitliche Population zu Grunde liegen. Ein normal verteiltes Kollektiv mit den Kennwerten der ursprünglichen Verteilung, nämlich $n = 2600$; $\bar{x} = 184{,}3$; $s = 96{,}8$ ist in Abb. 3 dargestellt.

Die originäre Verteilung ist signifikant davon verschieden ($X^2 = 429,6$; $p < 0,001$).

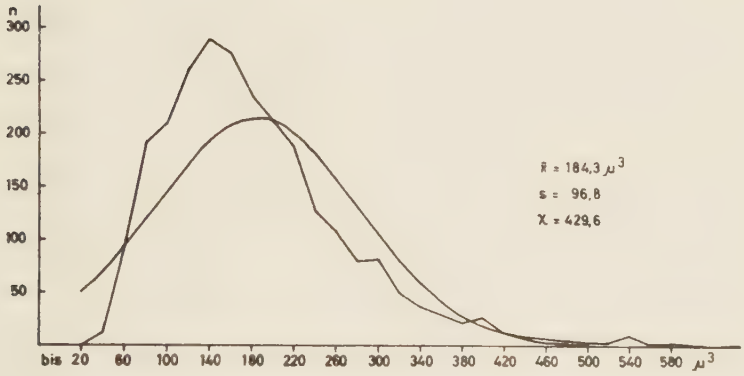

Abb. 3: Gesamtverteilung und dazugehörige Normalverteilung

Das bedeutet: die Lymphozytenkernvolumina liegen in unserem Material nicht als einheitliches Kollektiv vor. Eine Mehrgipfeligkeit der Kurve ist nicht ausgeprägt, allenfalls angedeutet mit Erhebungen über 300, 400 bzw. 540 $/u^3$. Auf Grund der Jacobjschen Kernvolumen-Relation könnte eine Mehrgipfeligkeit durch das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Generationen derselben Zellart hervorgerufen sein. Dann wären die größten Häufigkeiten über Volumengrößen zu erwarten, die untereinander im Verhältnis 1 : 2 : 4 usw. stehen. In unserem Fall könnte in dieser Weise der Gipfel über 140 und der Gipfel über 300 $/u^3$ in

Beziehung gesetzt werden. Die niedrigeren Nebengipfel fügen sich allerdings der geforderten Beziehung nicht.

Außerdem scheint es nicht möglich, die Gesamtverteilung als Interferenzkurve von nur 2 Normalverteilungen mit Gipfeln über 140 und 300 μ^3 aufzufassen. Es müßten dazu zwei Normalverteilungen gefunden werden, deren Flächensumme der Fläche unter der Gesamtkurve gleich wäre.

Der Verlauf der Gesamtverteilungskurve macht es demnach wahrscheinlich, daß die im Blute des Hundes vorkommenden Lymphozyten nicht eine einheitliche Population darstellen. In den Gipfeln über den Kerngrößenklassen 121 bis 140 μ^3 und 281 bis 300 μ^3 drückt sich möglicherweise das Vorkommen von Lymphozyten aus, deren Kernvolumina eer Jaccbjschen Kernvolumenrelation folgen. Die Gesamtverteilung kann jedoch nicht einfach durch Integration zweier Normalverteilungen mit Maxima über den genannten Kerngrößen erklärt werden.

IV

Zusammenfassend ist über unsere Untersuchungen das folgende festzustellen:

1. Anhand von Ausstrichen der Leukozytenschicht, die vom Hämatokrit nach Wintrobe gewonnen und nach Pappenheim gefärbt waren, wurden an insgesamt 2600 Lymphozytenkernen mittels eines Okular-Schraubenmikrometers jeweils der größte Durchmesser und der größte dazu senkrecht stehende Durchmesser bestimmt. Von jedem Präparat wurden 100 Kerne gemessen. Zu jedem Präparat war der Blutstatus und das Sternalpunktat des Tages, an dem das Präparat gewonnen wurde, bekannt.

2. Für jeden gemessenen Zellkern wurde das Kernvolumen als Rotationsellipsoid berechnet. Mittelwerte und Häufigkeitsverteilungen der Kernvolumina wurden von Präparat zu Präparat und von Hund zu Hund statistisch verglichen.

3. Die Mittelwerte der Lymphozytenkernvolumina unterschieden sich z. T. beim gleichen Hund von Präparat zu Präparat (durchschnittlicher Zeitabstand der Gewinnung der Präparate 14 Tage), z. T. von Hund zu Hund. Die Hunde D ($\bar{x}_D$ = 146,2 $/u^3$), M ($\bar{x}_M$ = 157,9 $/u^3$) und S ($\bar{x}_S$ = 171,9 $/u^3$) hatten mit einem Gesamtmittel von $\bar{x}_A$ = 161,3 $/u^3$ (Gruppe A) durchschnittlich ein kleineres Lymphozytenkernvolumen als die Hunde Bi ($\bar{x}_{Bi}$ = 199,2 $/u^3$), H ($\bar{x}_H$ = 230,8 $/u^3$) und B ($\bar{x}_B$ = 253,2 $/u^3$)

mit einem Gesamtmittel von $\bar{x}_B = 214{,}8\ /u^3$ (Gruppe B).

4. Ein Vergleich der Mittelwerte von sonstigen hämatologischen Daten dieser beiden Gruppen A und B ergab, daß in Gruppe B (durchschnittlich großkernige Lymphozyten) der Hämatokritwert signifikant niedriger lag als in Gruppe A (durchschnittlich kleinere Lymphozytenkerne). Der Anteil reticulärer Zellen im Sternalpunktat war in Gruppe B signifikant höher als in Gruppe A. Demgegenüber war im Blut die Eosinophilenzahl in Gruppe A durchschnittlich höher als in Gruppe B.

5. Die Gesamtverteilung der Kernvolumina aller ausgemessenen Kerne ist signifikant verschieden von einer Normalverteilung. Sie hat ihren Gipfel über der Größenklasse 121 bis 140 $/u^3$ und einen angedeuteten Nebengipfel über der Größenklasse 281 bis 300 $/u^3$. Diese Gipfel repräsentieren möglicherweise 2 Generationen von Lymphozyten, die der Jakobjschen Kernvolumenrelation folgen. Die Gesamtverteilung läßt sich jedoch nicht einfach als Interferenzkurve aus 2 derartigen Normalverteilungen interpretieren.

1. Albritton, E.C.: Standard values in blood Philadelphia und London 1955

2. Aleksandrowicz, J.: Sang, 23 418 (1952), cit. bei 14

3. Aleksandrowicz, J.: Zbl. Pathol. 96, 381 (1957) cit. bei 14

4. Aschoff, L.: Beih. Med. Klin. 1926, S. 1, cit. bei 14

5. Braunsteiner, H.: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen. Stuttgart 1959

6. Braunsteiner, H., Sailer, S.: Über Veränderungen der Lymphozyten durch Nikotinsäure Wien.Zschr.inn.Med. 40, 6 (1959)

7. Braunsteiner, H., Sailer, S.: Über die Veränderungen der Lymphozytengröße bei primär chron. Polyarthritis und die Beeinflussung durch Cortison Wien. Zschr. inn. Med. 40, 1 (1959)

8. Braunsteiner, H., Höfer, R. und Sailer, S.: Der Lymphozyt Dtsch.med. Wschr. 86, 721 (1961)

9. Downey, H.: J. Laborat. Clin. med.45, 499 (1955), cit. bei 14

10. Ehrich, W.: Studien über das lymphatische Gewebe mit besonderer Berücksichtigung der Lymphopoese und der Histogenese der Sekundärknötchen, ihres Schicksals und ihrer Bedeutung. Ziegler's Beitr. path. Anat. 86, 287 (1931)

11. Ehrich, W.: Die Entzündung, in Handbuch der allg. Path. VII/1, S. 1 (1956)

12. Fichtelius, K.E.: cit. bei 5

13. Freerksen, E.: Zschr. Zellforsch. 18, 362-399 (1933), cit. bei 29

14 Grundmann, E.:	Die Bildung der Lymphozyten und Plasmazellen im lymphatischen Gewebe der Ratte. Beitr. path. Anat. u. allg. Pathol. (Ziegler-Aschoff) 119, 217 (1958)
15. Hansen, H. G.:	Die Physiologie des Lymphozytenwechsels und seine Beeinflußbarkeit durch Hormone des Hypophysen-Adrenalsystems. Stuttgart 1958
16. Heilmeyer, L. und Begemann, H.:	in Handb. d. ges. Hämatologie, München und Wien 1957 Hrsg. Heilmeyer, L. u.Hittmair, A.
17. Heilmeyer, L. und Hittmair, A.:	Handb. der ges. Hämatologie München und Wien 1957 Hrsg. Heilmeyer, L. u.Hittmair, A.
18. Herzog, G.:	in Handb. der ges. Hämatologie von Heilmeyer, L. u.Hittmair, A. München und Wien 1957
19. Hoff. F.:	Fieber, spezifische Abwehrvorgänge und Therapie Stuttgart 1957
20. Hu C.H. und Ch'in, K.Y.:	Amer. J. Pathol. 10, 43 (1934) cit. bei 14
21. Itelson, I.:	Sang, 23, 239 (1952) cit. bei 14
22. Jacobj, W.:	Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdoppelung des Volumens Roux Arch. 106 (1925), S. 124
23. Klima R.:	Wien. Zschr. inn. Med. 33, 125 (1952) cit. bei 8
24. Koller, S.:	Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Darmstadt 1953
25. Krause, G.:	Das lymphatische Gewebe und seine Kerngrößen. Diss. med. Rostock, 1935
26. Landsteiner, K. und Chase, M.W.:	Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 49, 688 (1942), cit. bei 5
27. Lawrence, H.C.:	J. clin. invest. 34, 219 (1955) cit. bei 5
derselbe:	Amer. J. Med. 20, 428 (1956) cit. bei 5

28. Leiber, B.: Der menschliche Lymphknoten. München und Berlin 1961

29. Lennert, K. und Remmele, W.: Karyometrische Untersuchungen an Lymphknotenzellen des Menschen. Acta haemat. 19, 99 (1958)

30. Lennert, K.: Lymphknoten, in Handb. d. spez. Path., Anat. u. Histol. I/3. Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961

31. Masshoff, W. und Prosch, B.: Untersuchungen über den Reaktionsablauf im Lymphknoten. Virchows Arch. path. Anat. 331, 666, (1958)

32. Maximow, A.: Arch. mikrosk. Anat. 97, 283 (1923). cit. bei 14

33. v. Mickwitz, C.U. Kernmessungen an Lymphozyten des Rindes. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 72, 31 (1959)

34. Mondry, G.: Über die Kerngrößen der Lymphozyten in den sog. Keimzentren Diss. med. Rostock 1937

35. Niepage, H : Zum Hämatokrit, Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 74, 475 (1961)

36. Niepage, H.: Knochenmarksuntersuchungen bei Pyometra Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 74 231 (1961)

37. Niepage, H.: Untersuchungen über das Differentialblutbild des Rindes, Zbl. Vet.med. 8, 282 (1961)

38. Ottensen, J.: Acta physiol. scand. 32. S. 75 (1954) cit. bei 5

39. Pappenheim, A.: Morphologische Hämatologie, Leipzig 1919

40. Schwermer, W.: Über die Kerngrößen der Lymphozyten in den soliden und Pseudosekundärknötchen. Diss. med. Rostock 1935

41. Sternberg, G.: Verh. Dtsch. Ges. Path. Bd. 16, 81 (1913). cit. bei 14

42. Takeda K. und Nakai, Y.: Nippon koku gakkai Zasshi, 14 131 (1951), cit. bei 29

43. Undritz, E.: Hämatologische Tafeln Sandoz, Nürnberg 1952

44. Vorbeck, F.W.: Über die Kerngrößen lymphatischen und lymphoiden Gewebes. Diss. med. Rostock 1935

45. Weber E.: Grundriß der biologischen Statistik, 2. Auflage Jena 1956

46. Wesslen, T.: Acta tbc. Scand. 26, 36 (1952) cit. bei 5

47. Wintrobe, M.M.: A simple and accurate hematocrit. Laborat. Clin. Med. 15, 287 (1930) cit. bei 35

48. Yoffey, J.M.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 59, 928 (1955), cit. bei 5

Für die Beratung bei der Auswertung und die Überlassung von hämatologischen Daten danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. H. Niepage. Die Versuchshunde waren freundlicherweise von Herrn Dr. Siegert, damals am Institut für Veterinärpharmakologie, zur Verfügung gestellt worden.
Die Untersuchungen wurden unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

L e b e n s l a u f

Am 17. September 1922 wurde ich als Sohn des Rendanten Hermann Schulze und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Hanke, in Berlin geboren. Meine Kindheit und die ersten Schuljahre verlebte ich in Berlin-Frohnau. Später besuchte ich das Realgymnasium in Berlin-Hermsdorf und anschließend die Oberrealschule in Berlin-Pankow, von der ich im September 1941 mit dem Reifevermerk zur Wehrmacht einberufen wurde. Während des Rußlandfeldzuges geriet ich im August 1944 westlich des Dnejster in russische Kriegsgefangenschaft.
Fünf Jahre arbeitete ich als Gefangener in einem Steinkohlenbergwerk bei Woroschilowgrad. Am 20. September 1949 wurde ich in die Heimat entlassen. Nach meinem Studium an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin bestand ich am 30.11.1956 mein Staatsexamen und erhielt am 1.1.1958 meine Approbation als Tierarzt. Anschließend war ich als wissenschaftliche Hilfskraft an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin beschäftigt und danach als Schlachthoftierarzt tätig.

Zur Zeit arbeite ich in der pharmazeutischen Industrie.